Aus dem Pharmagologischen Institut der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. A. Gürber.

Über den Synergismus indifferenter Narkotika.

Auszug

aus der

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Zahnheilkunde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Zahnarzt **Karl Brinkmann**
aus Mülheim-Ruhr.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg am 29. 8. 21.
Referent: Prof. Dr. Gürber.

MABRURG
Buchdruckerei Julius Mutz
1921.

Bei der experimentellen Vorführung des additiven Synergismus der indifferenten Narkotika an Kaulquappen begegnete man oft Unstimmigkeiten. Einer Erklärung hierfür nachzugehen war der eigentliche Grundgedanke der vorliegenden Untersuchung Ich prüfte die indifferenten Narkotika Methylalkohol, Äthylalkohol, Amylalkohol, Amylenhydrat, Chloralhydrat und Paraldehyd. Zu meinen Versuchen nahm ich Larven von Bufo vulgaris. Die erste Aufgabe war die Bestimmung der Grenzkonzentration der einzelnen Substanzen, d. h. der Konzentration, die innerhalb 2 Stunden — diese Zeit wurde den Untersuchungen zu Grunde gelegt — gerade noch die Tiere zu narkotisieren imstande war. Nach Festsetzung der Grenzkonzentrationen galt es die Wirkung der kombinierten Lösungen festzustellen. Die Zeit ist ein unsicherer Faktor. Infolgedessen war aus dem Resultat der Mischung der Grenzkonzentrationen allein kein sicherer Schluss auf die Wirkungsstärke der Kombination möglich. Ich mischte daher außer den Grenzkonzentrationen noch die — bezogen auf die Grenzkonzentrationen — für Amylalkohol um $^{1}/_{100}\,^{0}/_{0}$, für die anderen Stoffe um $^{1}/_{10}\,^{0}/_{0}$ schwächeren und stärkeren Lösungen. Aus dem Befund dieser 3 Mischungen war eine Folgerung auf eine Potenzierung, Addition oder Abschwächung der Wirkung zulässig. Auf diese Art und Weise kombinierte ich alle Stoffe im Zahlenverhältnis 1:1, 1:2, 2:1. Diese Versuche wurden zunächst bei Zimmertemperatur ausgeführt. Die Schwankungen in den Ergebnissen, die sich dabei zeigten, konnten vielleicht im Einklang mit der Temperatur stehen, deren gewaltiger Einfluß ja nachgewiesen ist. Deshalb fügte ich meinen Versuchen bei Zimmertemperatur unter den gleichen Versuchsbedingungen ausgeführte Untersuchungen im Eisschrank hinzu. Außerdem schien die bisher fehlende tatsächliche Feststellung des Einflusses der Temperatur auf Mischnarkosen eine beachtenswerte Aufgabe zu sein.

Ich erhielt folgende Resultate:

Die Bestimmung der Grenzkonzentrationen und Berechnung auf das Molekulargewicht ergab, daß von den untersuchten Stoffen bei Eisschrank- und Zimmertemperatur der Amylalkohol die größte Wirksamkeit besitzt, es folgen Chloralhydrat, Paraldehyd, Amylenhydrat, Äthylalkohol, Methylalkohol. Die Wirkungsstärke der Substanzen war bei Eisschranktemperatur nur etwa halb so groß wie bei Zimmertemperatur. Nur Amylenhydrat bildete eine Ausnahme. Seine Grenzkonzentration war im Eisschrank niedriger, Amylenhydrat wirkt mithin in der Kälte besser wie in der Wärme.

Das Ergebnis der Kombinationen bei Zimmertemperatur war in 1 Falle eine Verstärkung, in 8 Fällen eine Volladdition und in 32 Fällen eine Verminderung der Wirkung. Bei den übrigen 4 Kombinationen blieb die Entscheidung zwischen Summation und Abschwächung dahingestellt. Die Mischung mit potenzierendem Erfolge war die Kombination:

2 Amylenhydrat : 1 Chloralhydrat

Zur Addition der Wirkung führten die Mischungen:

1 Amylenhydrat : 1 Äthylalkohol, 1 Chloralhydrat, 2 Chloralhydrat;

2 Amylenhydrat : 1 Methylalkohol, 1 Äthylhalkohol, 1 Amylalkohol, 1 Paraldehyd;

1 Äthylalkohol : 2 Chloralhydrat.

Die Frage Summation oder Verminderung des Effektes blieb offen bei den Kombinationen:

1 Äthylalkohol : 2 Amylalkohol, 1 Chloralhydrat;

1 Amylalkohol : 1 Amylenhydrat;

2 Amylalkohol : 1 Chloralhydrat.

Bei Zimmertemperatur zeigte demnach Amylenhydrat die günstigsten Kombinationserfolge, es schlossen sich an: Chloralhydrat, Äthylalkohol, Amylalkohol, Paraldehyd, Methylalkohol.

Das Resultat der Mischnarkosen im Eisschrank war bei 5 Kombinationen eine Potenzierung, bei 12 eine volle Addition, bei 19 eine Abschwächung, während man in 8 Fällen mit gleichem Rechte von einer Summation oder Verminderung des Effektes sprechen konnte. Die verstärkende Wirkung wurde nachgewiesen bei den Mischungen:

1 Chloralhydrat : 1 Methylalkohol, 1 Paraldehyd;

2 Chloralhydrat : 1 Methylalkohol, 1 Amylalkohol, 1 Amylenhydrat, 1 Paraldehyd.

Volladditiven Erfolg hatten die Kombinationen:

1 Chloralhydrat : 1 Methylalkohol, 1 Äthylalkohol, 2 Äthylalkohol, 1 Amylalkohol, 2 Amylalkohol, 1 Amylenhydrat, 2 Amylenhydrat;

2 Chloralhydrat : 1 Äthylalkohol;

1 Amylenhydrat : 2 Methylalkohol, 1 Paraldehyd;

1 Amylalkohol : 1 Äthylalkohol, 2 Äthylalkohol.

Die Entscheidung Abschwächung oder summierender Synergismus blieb ungefällt bei den Mischungen:

1 Amylenhydrat : 1 Äthylalkohol, 1 Amylalkohol. 2 Amylalkohol;

2 Amyleehydrat : 1 Methylalkohol, 1 Äthylalkohol, 1 Amylalkohol;

1 Amylalkohol : 2 Methylalkohol, 2 Paraldhyd

Im Eisschrank hatte demnach das Chloralhydrat die günstigsten Mischungsresultate zu verzeichnen, im übrigen lautet die Reihenfolge: Amylenhydrat, Amylalkohol, Äthylalkohol, Methylalkohol, Paraldehyd.

Tiere, die in reinem Chloralhydrat betäubt wurden, brauchten lange Zeit zur Erholung. Beachtenswert war es, daß das Chloralhydrat in den Kombinationen sowohl im Eisschrank wie bei Zimmertemperatur seinen Wirkungstypus insofern änderte, als sich die Tiere bedeutend schneller erholten. Bei den anderen Stoffen dagegen war die Erholungszeit der Larven für die getrennten und kombinierten Lösungen entweder die gleiche oder sie war für die Kombination länger.

Ein Vergleich der Erfolge der Mischnarkosen bei Zimmer- und Eisschranktemperatur ergibt, daß im Eisschrank Potenzierung und Summation bedeutend häufiger vorkamen, ein Befund, der die große Wichtigkeit der Temperaturunterschiede zeigt. Das ist wohl eine Erklärung für die Mißerfolge bei Demonstrationsversuchen über additiven Synergismus an Kaulquappen. Das Moment der Temperatur wird eben nicht genügend beachtet.

Im allgemeinen haben die Versuche die bisherigen Anschauungen von der additiven Wirkung der indifferenten Narkotika bestätigt, jedoch lassen sie die strenge Formulierung eines Gesetzes, wie es bezüglich der Zusammenwirkung indifferenter Narkotika aufgestellt worden ist, nicht ganz als gerechtfertigt erscheinen.